

NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

Nadciśnienie tętnicze i choroba dużych naczyń

Hypertension and macrovascular disease

Stéphane Laurent

Department of Pharmacology, Pitié-Salpêtrière Hospital, Inserm U652 and University Paris Descartes, Paryż, Francja

Przedrukowano za zgodą z: *European Society of Hypertension Scientific Newsletter: Update on Hypertension Management* 2007; 8: No. 31

Szywność tętnic oraz zjawisko odbicia fali tętna uważa się obecnie za najważniejsze czynniki determinujące wzrost ciśnienia skurczowego i ciśnienia tętna w starzejących się społeczeństwach, a przez to zasadniczo wpływające na występowanie udaru mózgu i zawału serca. Głównym powodem, dla którego należy badać szywność tętnic oraz centralne ciśnienie tętna (PP, *pulse pressure*) u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym jest fakt, że zjawiska te mają wartość prognostyczną w występowaniu zdarzeń sercowo-naczyniowych. W ostatnio wydanych opracowaniach eksperci dokonali przeglądu i ujednolicenia metodologii pomiaru szywności tętnic i odbicia fali tętna [1]. W niniejszej pracy nie omówiono kwestii grubości kompleksu *intima-media* (*Newsletter* no. 15) oraz dysfunkcji śródbłonna.

METODY POMIARU

Uszkodzenie dużych naczyń w przebiegu nadciśnienia tętniczego można bardzo łatwo ocenić dzięki po-

miarowi szywności tętnic, centralnego PP oraz współczynnika wzmocnienia ciśnienia (*Alx*, *augmentation index*) (tab. 1). W przeciwieństwie do układowej szywności tętnic, którą można ocenić jedynie za pomocą modelu układu krążenia, regionalną i miejscową szywność można zmierzyć bezpośrednio i nieinwazyjnie w różnych miejscach drzewa tętniczego.

Pomiar prędkości fali tętna (PWV, *pulse-wave velocity*) jest ogólnie przyjętą, najprostszą, nieinwazyjną, a przy tym wartościową i powtarzalną metodą, która umożliwia ocenę szywności naczyń tętniczych [1]. Pomiar prędkości fali tętna między tętnicą szyjną a udową pozwala na ocenę szywności aorty — odpowiada ogólnie przyjętemu, propagacyjnemu modelowi układu tętniczego. Parametr ten uważa się za najbardziej istotny klinicznie, gdy pomiaru dokonuje się wzdłuż aorty lub na przebiegu odcinka aortalno-biodrowego, ponieważ aorta i jej odgałęzienia są tym, co „widzi” lewa komora i przez to są odpowiedzialne za większość patofizjologicznych skutków szywności tętnic [1, 2].

Miejscową szywność tętnic powierzchownych można określić metodami ultrasonograficznymi [3]. Szczególnie warta zainteresowania jest szywność tętnic szyjnych, ponieważ właśnie w tych naczyniach często

dochodzi do rozwoju miażdżycy. Główną zaletą jest to, że na podstawie zmiany w miejscowym ciśnieniu tętniczym można bezpośrednio określić miejscową szywność tętnic, która z kolei prowadzi do zmiany objętości i dzięki temu nie ma potrzeby stosowania jakiegokolwiek modelu krążenia. Jednak, ponieważ metoda ta wymaga dużej sprawności i doświadczenia oraz więcej czasu niż pomiar PWV, miejscowy pomiar szywności tętnic jest w rzeczywistości wskazany raczej do analiz mechanistycznych w dziedzinie patofizjologii, farmakologii oraz terapii niż do rutynowego stosowania [1].

Kształt fali ciśnienia tętniczego należy analizować na poziomie centralnym, w okolicach aorty zstępującej, ponieważ przedstawia on rzeczywiste obciążenia lewej komory i ściany centralnej dużej tętnicy. Kształt fali ciśnienia w aorcie można ocenić zarówno na podstawie kształtu fali tętnicy promieniowej przy użyciu funkcji przejścia [4], jak i kształtu fali tętnicy szyjnej wspólnej za pomocą tonometrii apl-nacyjnej [5]. Kształt fali ciśnienia tętniczego powstaje z połączenia bieżącego ciśnienia fali powstałego na skutek skurczu komory serca oraz fali odbitej. W przypadku szywnych tętnic PWV wzrasta, a fala odbita wcześniej przybywa do centralnych tętnic, dołączając się do fali bieżącej i wzmacniając ciśnie-

Adres do korespondencji:

Prof. Stéphane Laurent
Service de Pharmacologie et INSERM UMR5 872
Hôpital Européen Georges Pompidou
20 Rue Leblanc
75015 Paris, France
e-mail: stephane.laurent@egp.aphp.fr

Copyright © by European Society of Hypertension
Tłumaczenie: lek. Karolina Kamińska
Wydanie polskie: Wydawnictwo Via Medica

Tabela 1. Metody pomiaru sztywności tętnic w badaniu klinicznym (zaadaptowano na podstawie [1])

Parametr	Wartość prognostyczna wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych	Stopień trudności technicznej
Szyjno-udowa PWV	+++	+
Metoda referencyjna dla sztywności tętnic		
Prędkość przebiegu tętna wzdłuż segmentu tętniczego (l/Dt w [m/s])		
Analiza centralnej fali tętna	++	+
Fale ciśnienia tętnicy szyjnej i aorty		
Centralne PP oraz SBP		
Centralny Alx		
Miejscowa sztywność tętnic	+	+++
Rozszerzalność tętnicy szyjnej		

PWV (*pulse wave velocity*) — prędkość fali tętna; PP (*pulse pressure*) — ciśnienie tętna; SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze; Alx (*augmentation index*) — współczynnik wzmocnienia ciśnienia

nie skurczowe. To zjawisko opisuje Alx, który definiuje się jako różnicę między drugim a pierwszym szczytem skurczowym i wyraża się jako odsetek PP [4, 5].

PATOFIZJOLOGIA ZDARZEŃ SERCOWO-NACZYNIOWYCH

Według ogólnie przyjętego mechanistycznego poglądu wzrost sztywności tętnic powoduje przedwczesny powrót odbitej fali w fazie późnego skurczu, zwiększając centralne PP, a przez to — skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP, *systolic blood pressure*). Ciśnienie to wywołuje wzrost obciążenia lewej komory, zwiększając zapotrzebowanie tlenowe mięśnia sercowego. Dodatkowo sztywność tętnic wiąże się z przerostem lewej komory — znanym czynnikiem ryzyka zdarzeń wieńcowych, zarówno u pacjentów z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego, jak i z nadciśnieniem. Wzrost centralnego PP oraz spadek ciśnienia rozkurczowego mogą być bezpośrednimi przyczynami podwójnego niedokrwienia mięśnia sercowego.

Zwiększona sztywność tętnic może zwiększyć ryzyko udaru na dro-

dze kilku mechanizmów, włączając wzrost centralnego PP, wpływ na remodeling tętnic (zarówno w obrębie naczyń zewnątrzczaszkowych, jak i wewnątrzczaszkowych, wzrost grubości ściany tętnic szyjnych oraz rozwój stenozy i blaszek miażdżycowych), a także zwiększenie prawdopodobieństwa pęknięcia blaszki oraz rozpowszechnienie i dotkliwość uszkodzeń istoty białej mózgu. Ostatecznie choroba naczyń wieńcowych oraz niewydolność serca, którym towarzyszy wysokie PP oraz sztywność tętnic, także są czynnikami ryzyka wystąpienia udaru.

WARTOŚĆ PROGNOSTYCZNA SZTYWNOŚCI TĘTNIC ORAZ CENTRALNEGO CIŚNIENIA TĘTNIA

W tabeli 2 podano wyniki obserwacyjnych badań epidemiologicznych, na podstawie których wykazano niezależną wartość prognostyczną parametrów sztywności tętnic, szyjnego PP oraz Alx w przewidywaniu wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Najwięcej dowodów uzyskano na temat sztywności aorty, mierzonej za pomocą szyjno-udowej PWV. Sztywność aorty ma niezależną war-

tość prognostyczną w przewidywaniu całkowitej śmiertelności oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, wystąpienia śmiertelnych i niezakończonych zgonem zdarzeń wieńcowych oraz śmiertelnych udarów u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem pierwotnym [6–8], cukrzycą typu 2 [9] oraz schyłkową chorobą nerek [10, 11], podobnie jak u osób w starszym wieku [12, 13] i w populacji ogólnej [14–16]. Przyjmuje się, że sztywność aorty jest pośrednim punktem końcowym zdarzeń sercowo-naczyniowych. Niezależną wartość prognostyczną sztywności aorty wykazano po korekcie względem klasycznych czynników ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, a w tym — ramienno-PP. Udo- wodniono, że sztywność aorty ma wyższą wartość prognostyczną niż każdy z klasycznych czynników ryzyka osobno. Mimo że związek między sztywnością aorty a zdarzeniami sercowymi ma charakter ciągły, zaproponowano wartość progową powyżej 12 m/s jako ostrożnie szacowany poziom istotnych zmian funkcji aorty u pacjentów w średnim wieku i z nadciśnieniem [6–8]. Wysoka wartość aortalnej PWV odzwierciedla

Tabela 2. Wyniki obserwacyjnych badań przedstawiających niezależną wartość prognostyczną sztywności aorty oraz ciśnienia centralnego (zaadaptowano na podstawie [1])

Miejsce pomiaru, ref.	Zdarzenie	Okres obserwacji (lata)	Typ pacjenta (liczba)	Średni wiek przy przyjęciu do szpitala (lata)
Aortalna PWV				
Blacher i wsp. 1999	Śmiertelność sercowo-naczyniowa	6,0	ESRD (241)	51
Laurent i wsp. 2001	Śmiertelność sercowo-naczyniowa	9,3	Nadciśnienie tętnicze (1980)	50
Meaume i wsp. 2001	Śmiertelność sercowo-naczyniowa	2,5	Osoby starsze (> 70. rż.) (141)	87
Shoji i wsp. 2001	Śmiertelność sercowo-naczyniowa	5,2	ESRD (265)	55
Boutouyrie i wsp. 2002	Wystąpienie CHD	5,7	Nadciśnienie tętnicze (1045)	51
Cruickshank i wsp. 2002	Śmiertelność całkowita	10,7	IGT (571)	51
Laurent i wsp. 2003	Udar mózgu zakończony zgonem	7,9	Nadciśnienie tętnicze (1715)	51
Sutton-Tyrell i wsp. 2005	Zdarzenia i śmiertelność sercowo-naczyniowa	4,6	Osoby starsze (2488)	74
Shokawa i wsp. 2005	Śmiertelność sercowo-naczyniowa	10	Populacja ogólna (492)	64
Hansen i wsp. 2006	Śmiertelność sercowo-naczyniowa	9,4	Populacja ogólna (1678)	55
Mattace-Raso i wsp. 2006	Śmiertelność sercowo-naczyniowa, CHD	4,1	Osoby starsze (2835)	72
Centralne ciśnienie tętna/współczynnik wzmocnienia ciśnienia				
London i wsp. 2001	Śmiertelność całkowita i sercowo-naczyniowa	4,3	ESDR (180)	54
Safar i wsp. 2002	Śmiertelność całkowita	4,3	ESDR (180)	54
Weber i wsp. 2005	Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe	2	CHD po PCI (465)	66
Chirinos i wsp. 2005	Zdarzenia sercowo-naczyniowe	3,5	CHD po PCI (297)	64
Williams i wsp. 2006	Zdarzenia sercowo-naczyniowe	3,4	Nadciśnienie tętnicze, badanie ASCOT (2073)	63

PWV (*pulse wave velocity*) — prędkość fali tętna; ESRD (*end-stage renal disease*) — schyłkowa faza niewydolności nerek; IGT (*impaired glucose tolerance*) — upośledzona tolerancja glukozy; CHD (*coronary heart disease*) — choroba wieńcowa; PCI (*percutaneous coronary intervention*) — przeszskórna interwencja wieńcowa; ASCOT — *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial*

przez to stopień uszkodzenia narządów docelowych, który należy zbadać w ramach oceny ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Centralny Alx oraz PP, mierzone zarówno bezpośrednio metodą tonometrii tętnic szyjnych [17, 18], jak i oszacowane za pomocą funkcji przejścia na podstawie tonometrii tętnicy promieniowej [19], to dwa niezależne czynniki prognostyczne całkowitej śmiertelności u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek [17, 18], a także zdarzeń sercowo-naczyniowych u osób po przebytych przezskórnych interwencjach wieńcowych [20, 21] oraz u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym uczestniczących w badaniu *Conduit Artery Function Evaluation* (CAFÉ)

[19]. Jednak prognostyczna rola centralnego SBP i PP, w porównaniu z rolą wartości obwodowych tych parametrów, wymaga wykazania w przeprowadzonych na dużą skalę badaniach obserwacyjnych i interwencyjnych.

ZASTOSOWANIE KLINICZNE

Do niefarmakologicznych metod leczenia, które umożliwiają ograniczenie sztywności tętnic i/lub centralnego PP i Alx, należą ćwiczenia fizyczne, zmiany w diecie (w tym zmniejszenie masy ciała, dieta uboga w sól, umiarkowane spożycie alkoholu, ciemna czekolada, czosnek, kwas alfa-linolowy oraz tłuszcze ryb), jak również hormonalna terapia zastępcza (HRT, *hormone replacement therapy*) [1].

Leczenie przeciwnadciśnieniowe może zredukować sztywność tętnic głównie za sprawą obniżenia średniego ciśnienia tętniczego, ograniczając w ten sposób obciążenie ścian tętnic [1]. Zmniejszenie odbicia fali przez obwodowe rozszerzenie naczyń połączone z redukcją sztywności aorty pozwala na obniżenie centralnego PP i/lub Alx. Taki efekt w różnym stopniu dotyczy diuretyków, leków β -adrenolitycznych, inhibitorów konwertyazy angiotensyny, blokerów receptora AT_1 , antagonistów wapnia, leków działających ośrodkowo, obwodowych leków rozszerzających naczynia oraz leków α -adrenolitycznych. W kilku badaniach, w tym CAFÉ i *PREterax in Regression of Arterial Stiffness in a Controlled Double-Blind* (REASON) [19, 22], wykazano, że wpływ leków przeciw-

nadciśnieniowych na centralne ciśnienie skurczowe oraz ciśnienie tętna nie zawsze odzwierciedla wartości tych parametrów uzyskanych na poziomie tętnicy ramiennej. Badania te sugerują, że rezultaty kliniczne są związane z działaniem przeciwnadciśnieniowym obserwowanym raczej na poziomie centralnym niż na poziomie ramienia.

WNIOSKI

Wyniki tych badań uwydatniają znaczenie sztywności tętnic oraz zjawiska odbicia fali w przewidywaniu incydentów sercowo-naczyniowych. Sztywnienie naczyń tętniczych to również bezpośredni dowód obecności

uszkodzenia narządów docelowych, co ma ogromne znaczenie w określaniu całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Pomiar sztywności aorty, centralnego PP oraz Alx może pozwolić na wyodrębnienie pacjentów zakwalifikowanych przez pomyłkę do grupy niskiego lub średniego ryzyka, natomiast w rzeczywistości nieprawidłowo duża sztywność aorty, wysokie centralne PP lub Alx każe uznać ich za osoby z grupy wysokiego ryzyka.

Wciąż pozostaje jeszcze wiele kwestii, do których należy się odnieść. Wśród nich kluczowym zadaniem jest określenie, czy zmniejszenie sztywno-

ści tętnic jest pożądanym celem terapeutycznym w odniesieniu do zasadniczych klinicznych punktów końcowych, takich jak zachorowalność i śmiertelność. Mimo że wykazano taki efekt u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek [23], nadal pozostaje wykazanie tego działania w populacji chorych z nadciśnieniem tętniczym z grupy niższego ryzyka sercowo-naczyniowego. Dodatkowo istotne jest wykazanie, czy strategia terapeutyczna, której celem jest normalizacja sztywności tętnic oraz odbicia fali, okaże się bardziej skuteczna w prewencji wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych niż standardowa terapia przeciwnadciśnieniowa.

PIŚMIENNICTWO

- Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. i wsp. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 2588–2605.
- Asmar R., Benetos A., Topouchian J. i wsp. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995; 26: 485–490.
- Hoeks A.P., Brands P.J., Smeets F.A., Reneman R.S. Assessment of the distensibility of superficial arteries. *Ultrasound Med. Biol.* 1990; 16: 121–128.
- Pauca A.L., O'Rourke M.F., Kon N.D. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension* 2001; 38: 932–937.
- Van Bortel L., Balkestein E.J., van der Heijden-Spek J.J. i wsp. Non-invasive assessment of local arterial pulse pressure: comparison of applanation tonometry and echo-tracking. *J. Hypertens.* 2001; 19: 1037–1044.
- Laurent S., Boutouyrie P., Asmar R. i wsp. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37: 1236–1241.
- Boutouyrie P., Tropeano A.I., Asmar R. i wsp. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002; 39: 10–15.
- Laurent S., Katsahian S., Fassot C. i wsp. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003; 34: 1203–1206.
- Cruickshank K., Riste L., Anderson S.G. i wsp. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002; 106: 2085–2090.
- Blacher J., Guerin A.P., Pannier B. i wsp. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999; 99: 2434–2439.
- Shoji T., Emoto M., Shinohara K. i wsp. Diabetes mellitus, aortic stiffness, and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001; 12: 2117–2124.
- Meaume S., Benetos A., Henry O.F., Rudnichi A., Safar M.E. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects > 70 years of age. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001; 21: 2046–2050.
- Sutton-Tyrrell K., Najjar S.S., Boudreau R.M. i wsp.; Health ABC Study. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation* 2005; 111: 3384–3390.
- Mattace-Raso F.U., van der Cammen T.J., Hofman A. i wsp. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2006; 113: 657–663.
- Shokawa T., Imazu M., Yamamoto H. i wsp. Pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality: findings from the Hawaii-Los Angeles — Hiroshima study. *Circ. J.* 2005; 69: 259–264.
- Hansen T., Staessen J.A., Torp-Pedersen C. i wsp. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006; 113: 664–670.
- London G.M., Blacher J., Pannier B. i wsp. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension* 2001; 38: 434–438.
- Safar M.E., Blacher J., Pannier B. i wsp. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 2002; 39: 735–738.
- Williams B., Lacy P.S., Thom S.M. i wsp.; CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113: 1213–1225.
- Weber T., Auer J., O'Rourke M.F. i wsp. Increased arterial wave reflections predict severe cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 2657–2663.
- Chirinos J.A., Zambrano J.P., Chakko S. i wsp. Aortic pressure augmentation predicts adverse cardiovascular events in patients with established coronary artery disease. *Hypertension* 2005; 45: 980–985.
- Asmar R.G., London G.M., O'Rourke M.E., Safar M.E.; REASON Project Coordinators and Investigators. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in the hypertensive patient: a comparison with atenolol. *Hypertension* 2001; 38: 922–926.
- Guerin A.P., Blacher J., Pannier B. i wsp. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation* 2001; 20: 103: 987–992.